

Myocardial high energy phosphates and hepatic redox state in jaundiced rats

著者	勝山 和彦
発行年	1999-03-26
その他の言語のタイトル	黄疸ラットにおける心臓の高エネルギー磷酸化合物と肝redox stateとの関連性 オウダン ラット ニ オケル シンゾウ ノ コウエネルギー リンサン カゴウブツ ト カン redox state トノ カンレンセイ
URL	http://hdl.handle.net/10422/2589

氏名・(本籍)	勝山和彦(京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第312号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成11年3月26日
学位論文題目	Myocardial high energy phosphates and hepatic redox state in jaundiced rats (黄疸ラットにおける心臓の高エネルギー燐酸化合物と肝Redox Stateとの 関連性)

審査委員	主査 教授	堀池 喜八郎
	副査 教授	木之下 正彦
	副査 教授	小玉 正智

論文内容の要旨

【目的】

小澤らの提唱した動脈血ケトン体比(AKBR)は肝ミトコンドリアのRedox Stateを反映し、肝臓手術、肝臓移植手術時の有用性、また多数の基礎的実験研究が報告されている。最近では、AKBRがショック、多臓器不全、急性心不全、心大血管手術においてもその予後を判断する上でも重要な因子であることが認識されている。また、黄疸時における心機能、交感神経系、内分泌系に及ぼす影響も報告されており、臨床の上でも黄疸時には潜在的に心不全の状態にあると考えられる。しかし黄疸時における心臓のエネルギー代謝等に関する詳細はいまだ明らかではない。そこで我々は黄疸ラットを用い、出血性ショック前後での循環動態の変化が、心臓のエネルギー代謝に及ぼす影響、またAKBRとの関連性について検討した。

【方法】

対象は雄性Wistarラットですべてイソフルランの吸入麻酔下実験を行った。開腹下に総胆管を結紮した群を黄疸群、剥離のみで結紮しなかった群をsham群とした。手術1週間後に、大腿動脈から観血的に血圧を測定し、総頸動脈に挿入したカテーテルより脱血することによって出血性ショックを作成した。正常血圧の状態から約5分間で平均血圧40mmHgとなるまで脱血し、2時間低血圧状態を維持、その後5～10分間で返血し60分観察した。出血性ショック前にAKBR、動脈血液ガス、および肝逸脱酵素を測定、また出血性ショック後15分、60分にAKBR、動脈血液ガスを測定した。返血後60分後に開胸下、心臓をフリーズクランプしてサンプルを得た(ショック後:黄疸群6匹、sham群5匹)。対照として両群とも同様の前処置を行い、脱血せずに犠牲死させ心臓のサンプルを得た(ショック前:黄疸群6匹、sham群5匹)。サンプルは酵素法によつて分析し、ATP, ADP, AMP, PCr(クレアチンリン酸)、Piの含量を測定しエネルギーチャージ(EC)、リン酸化ポテンシャルを求めた。

統計学的処理については黄疸群、sham群間の比較は、肝逸脱酵素、AKBR、動脈血液ガス、循環動態のデータはunpaired t-testを用いた。2群間、及びショック前後の心筋ATP, ADP, AMP, PCr, EC、リン酸化ポテンシャルのデータについてはtwo-way ANOVAを用いて比較し、それぞれの相関関係はPearson product moment testを用い $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

総胆管結紮1週間後、肝逸脱酵素は上昇し、総ビリルビン値はsham群 $0.04 \pm 0.02 \text{ mg/dl}$ に対し黄疸群 $9.22 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$ と有意に上昇していた。出血性ショック後15分、60分で平均血圧、rate pressure product(平均血圧×脈拍)は黄疸群で有意に低値であった。AKBRもショック前では両群間に有意差はなかったが、ショック後15分、60分で黄疸群では0.7以下となり有意に低下した。ショック前の心筋ATP量はsham群 $4.367 \pm 0.31 \mu \text{ mole/g}$ に対し黄疸群 $3.964 \pm 0.161 \mu \text{ mole/g}$ と黄疸群で有意に低下していたがEC、リン酸化ポテンシャルには有意差はなかった。黄疸群においてはショック前

後でATP量は 3.964 ± 0.161 から $4.367 \pm 0.31 \mu\text{mole/g}$ 、PCr量は 4.95 ± 1.29 から $7.23 \pm 1.13 \mu\text{mol/g}$ にそれぞれに有意に増加していたが、sham群では有意な変化はみられなかった。ショック後のデータでは、AKBRはbase excessと正の相関関係、AKBRとrate pressure productも正の相関関係、AKBRと心筋PCr量は負の相関関係、また心筋PCr量とrat pressure productは負の相関関係を認めた。

【考 察】

黄疸状態では、ショック前の血圧、脈拍に異常がなかったが、心筋ATP量が減少していたことから何らかの代償機構が働いていると考えられる。出血性ショック後、sham群では代謝性アシドーシスは回復したが、黄疸群では肝ミトコンドリア機能低下のためアシドーシスは回復しなかった。我々は出血性ショック後、心筋の高エネルギーリン酸化合物は低下すると考えたが、実際は逆に増加した。アシドーシスの状態では心収縮力は低下するが、心筋ATP量に関しては、ATPの再合成が高まるという報告もみられる。心筋酸素消費量の指標としてのrate pressure productと心筋PCr量との関係は、一般にrate pressure productが増加するにしたがい、心筋PCr量は減少するとされている。黄疸群ではショック後、rate pressure productは有意に低下しており、心筋に対しては相対的にエネルギー需要の低下した状態となった結果、心筋PCr量が増加したとも考えられる。また、代謝性アシドーシスの状態では心筋での高エネルギーリン酸化合物の利用、分解が抑制されているのかもしれない。このような状態においては心筋の高エネルギーリン酸化合物の実際の心機能を反映していない。しかし、AKBRがbase excess、rate pressure productと正の相関関係、AKBRと心筋PCr量は負の相関関係を認めたことからAKBRが肝臓のみならず、全身の代謝状態を反映している可能性がある。AKBRの低下が不可逆的な循環不全を導くものと思われる。

【結 論】

黄疸ラットでは2時間の出血性ショック後、心臓の高エネルギーリン酸化合物は保たれているにも関わらず循環不全状態となった。AKBRが0.7以下に低下し、肝ミトコンドリアのRedox Stateが低下したことにより代謝性アシドーシスを代償できないためと考えられる。AKBRは肝臓のみならず、全身の代謝の変化を示す指標として有用である。

論文審査の結果の要旨

本研究は、黄疸ラットを用いて、出血性ショック前後での循環動態の変化の心臓エネルギー代謝に及ぼす影響、および循環動態と動脈血ケトン対比（AKBR, [アセト酢酸] / [3-ヒドロキシ酪酸]）との相関について検討したものである。

黄疸ラットでは、2時間の出血性ショック後、心臓の高エネルギーリン酸化合物は保持されているにもかかわらず、循環不全になり、このときAKBRは低下している。AKBRはbase excessやrate pressure productと正の相関を示し、心筋のホスホクレアチン量とは負の相関を示す。これらの結果は、肝ミトコンドリアの機能低下によって代謝性アシドーシスを代償できないためであると考えられる。

このように、本論文は、AKBRが肝臓のみならず全身の代謝状態を反映する指標となる可能性を示し、博士（医学）の学位論文に値するものである。

なお、本学位授与申請者は、平成11年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。